

اللَّهُ
أَكْبَرُ
بِسْمِ
الْحَمْدِ

تأییدیه اعضای هیأت داوران حاضر در جلسه دفاع

بعد از دفاع از حوزه پژوهشی دانشکده دریافت و بعد اسکن نمایید.

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده 1- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می‌باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده 2- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می‌باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده 3- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده‌ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده 4- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده 5- این آیین‌نامه در 5 ماده و یک تبصره در تاریخ 87/4/1 در شورای پژوهشی و در تاریخ 87/4/23 در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ 87/7/15 شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب علیرضا سلطانیان دانشجوی رشته رشته آمار زیستی ورودی سال تحصیلی 1384 مقطع دکتری تخصصی دانشکده علوم پزشکی متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه/ رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین‌نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

امضا
تاریخ

آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده 1: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده 2: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:
"کتاب حاضر، حاصل رساله دکتری نگارنده در رشته آمار زیستی است که در سال 1389 در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر سقراط فقیه زاده، مشاوره دکتر عباس گرامی از آن دفاع شده است.

ماده 3: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده 4: در صورت عدم رعایت ماده 3، 50% بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده 5: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده 4 را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده 6: اینجانب **علیرضا سلطانیان** دانشجوی رشته **آمار زیستی** مقطع **دکتری** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

علیرضا سلطانیان

تاریخ و امضا



رساله

دوره دکتری تخصصی (Ph.D.) در رشته آمار زیستی

عنوان

برآورد اثرات درمان در کارآزمایی های بالینی در حضور
عدم تمکین

نگارش

علیرضا سلطانیان

استاد راهنما

دکتر سقراط فقیه زاده

اساتید مشاور

دکتر عباس گرامی

دکتر داریوش مهدی برزی

بهار 1389

تقدیم به

پیشگاه حضرت امیر المومنین (علیه السلام)، که یاد نام مقدسش مرهم دلها است.

پدر و مادر عزیزم، که همیشه مرهون زحمات بی دریغ و محبت‌های بی پایان‌شان هستم.

همسر مهربانم، که مشوق من در کارها بوده و با صبر و بردباری خود، فداکارانه مشکلات تحصیلی مرا تحمل کرده است.

پسر آرین، که در سخت‌ترین شرایط تحصیلی، خورشید امید و طراوت زندگی من است.

تقدیر و تشکر

بر خود لازم می دانم که از راهنمایی های ارزشمند جناب آقای دکتر **سقراط فقیه زاده** استاد گروه آمارزیستی به عنوان استاد راهنمای رساله حاضر صمیمانه تشکر نمایم.

با سپاس از زحمات و نظرات عالمانه جناب آقای دکتر **عباس گرامی** دانشیار گروه آمارریاضی دانشگاه تهران که به عنوان استاد مشاور در انجام این رساله همکاری صمیمانه داشته اند.

با سپاس از جناب آقای دکتر **داریوش مهدی برزی** استادیار گروه ارتوپدی دانشگاه شاهد که اطلاعات لازم در مورد بیماران را در اختیار اینجانب قرار داده اند.

از جناب آقای دکتر **هیوجانگ بانگ** دانشیار گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی دانشگاه نیوجرسی آمریکا به خاطر کمک های بی دریغشان در اجرای برنامه نویسی و شبیه سازی این رساله صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایم.

از سرکار خانم دکتر **چینگ چنگ** استادیار گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی دانشگاه فلوریدای آمریکا و سرکار خانم دکتر **الس ژقوبر** استاد استنباط آماری و کارازمایی بالینی دانشگاه جنت بلژیک به خاطر ارشادات و نظرات ارزنده شان تشکر می نمایم.

از جناب آقای دکتر **انوشیروان کاظم نژاد** و جناب آقای دکتر **ابراهیم حاجی زاده** اساتید بزرگوار دانشگاه تربیت مدرس به خاطر ارائه نظرات و راهنمایی های ارزشمندشان در طول دوران تحصیل تشکر می کنم.

از جناب آقای دکتر **یداله محرابی**، جناب آقای دکتر **علیرضا ابدی** و جناب آقای دکتر **غفرانی پور** که داوری این رساله را پذیرفتند تشکر می کنم.

از دوستان عزیزم:

آقایان دکتر **فردمال**، دکتر **خلخالی**، دکتر **سدهی**، دکتر **آخوند**، دکتر **بیگلریان**، دکتر **امانی**، دکتر **عسکرشاهی** به خاطر محبت های بی دریغ و ارایه نظرات مفیدشان در زمینه های گوناگون درسی تشکر می نمایم.

چکیده

مقدمه: کارآزمایی بالینی کنترل دار تصادفی شده یک روش استاندارد برای تحلیل و مقایسه اثرات علیتی و درمانی یک دارو در مقایسه با درمان استاندارد یا دارونما می باشد. در کارآزمایی های بالینی، می بایست همه شرکت کنندگان، درمان تخصیص یافته را بطور کامل دریافت کنند. اما در عمل چنین پدیده ای رخ نخواهد داد و برخی افراد نسبت به دریافت درمان خود تمکین نمی کنند (non-compliance). استراتژی استاندارد و معمول برای تحلیل آزمایشات تصادفی کنترل دار، تحلیل تمایل به درمان است که در صورت وجود عدم تمکین بیماران برآوردهای نامعتبر و ناصحیحی از اثرات و درمانی ارائه می کند، که در نهایت ممکن است منجر به کم شدن توان آزمون گردد. در این رساله سعی کرده ایم اثر عدم تمکین بیماران در برآورد اثرات درمانی تعدیل (Adjust) شود.

روش کار: برای بررسی مدل آماری پیشنهاد شده توسط نویسندگان این رساله (مدل گریزل توسعه یافته)، از داده های یک کارآزمایی بالینی متقاطع دوسوکور که به بررسی اثر یک پماد ساختگی بنام مرهم مفاصل در مقابل دارونما برای درمان استئوآرتریت زانو پرداخته است استفاده کرده ایم. در مطالعه بررسی اثر پماد مرهم مفاصل در درمان استئوآرتریت، 42 بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو شرکت داشته و اثر ضد دردی و بهبود عملکرد بیماران با استفاده از پماد مرهم مفاصل به مدت سه هفته در مقایسه با مصرف دارونما در همان بیماران با رعایت دوره پاکسازی مورد بررسی قرار گرفت. میزان درد و توان عملکردی بیماران با استفاده از هر دو نوع پماد با استفاده از معیارهای استاندارد سنچس VAS و WOMAC مورد ارزیابی قرار گرفت که با استفاده از تحلیل مولفه های اصلی به یک متغیر، بنام شدت بیماری، تبدیل گردیده و همه محاسبات و تحلیل ها براساس آن صورت گرفت. برای تعدیل اثر عدم تمکین بیماران در مقایسه اثرات دو پماد سعی شده است از نسبت تمکین در دوره ها و گروه ها (sequences) بهره مند شده و با استفاده از یک مدل آماری پیشنهاد شده است برآورد شرطی و حداکثر درستنمایی اثرات درمانی محاسبه گردد.

یافته ها: نتایج تحلیل های اولیه بر پایه مدل گریزل استاندارد (وقتی از اطلاعات عدم تمکین بیماران چشم پوشی می شود) نشان داد، اثر پماد مرهم مفاصل بیشتر از دارونما است ($P=0/0361$). تحلیل مجدد داده ها بر پایه مدل گریزل توسعه یافته (مدل پیشنهادی یعنی وقتی که از اطلاعات عدم تمکین بیماران استفاده می شود) نشان داد که برآورد شرطی و حداکثر درستنمایی تفاوت اثرات درمانی ($\hat{\tau}_D$) بزرگتر از مدل گریزل است (به ترتیب برابر با $P_{Value(Conditional)} = 0/0245$ و $0/0213$ و $P_{Value(ML)} =$ خطای معیار درون-بیمار برآورد شده بر اساس مدل گریزل به مراتب بزرگ تر از مدل گریزل توسعه یافته به روش شرطی و حداکثر درستنمایی بود (به ترتیب برابر با $2/168$ ، $2/005$ و $1/8804$). آماره های نسبت درستنمایی بدست آمده بر پایه مدل گریزل توسعه یافته در هر دو روش برآوردی شرطی و حداکثر درستنمایی در مقابل مدل گریزل کوچکتر (به ترتیب $1181/7$ و $1177/7$ در مقابل $1209/1$ و $1205/1$) بود. نتایج مطالعه شبیه سازی نشان داد وقتی عدم تمکین وجود ندارد برآورد اثرات درمانی در هر دو مدل گریزل و گریزل توسعه یافته یکسان است، ولی در حالاتی که عدم تمکین وجود دارد حتی زمانی که عدم تمکین با الگوی تصادفی رخ می دهد، برآورد اثرات درمانی از ارزیابی کمتر و دقت بیشتری برخوردار است.

نتیجه گیری: با توجه به مقدار خطای معیار درون-بیمار و آماره نسبت درستنمایی محاسبه شده و همچنین نتایج مطالعه شبیه سازی شده می توان گفت که مدل گریزل توسعه یافته، در هر دو روش برآورد شرطی و حداکثر درستنمایی، برآوردهای کاراتر و معتبرتری را نسبت به مدل گریزل ارائه می کند.

واژه های کلیدی: کارآزمایی های بالینی، طرح های متقاطع، تمایل به درمان، عدم تمکین، برآوردهای شرطی، تابع حداکثر درستنمایی، تحلیل مولفه های اصلی

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه و کلیات

2	1-1- مقدمه.....
3	2-1- پیش زمینه نظری
5	1-2-1- رویکرد Per-Portocol
7	2-2-1- رویکرد As-treated یا Treatment Received
13	3-1- پیش زمینه کاربردی
14	4-1- کارآزمایی های بالینی متقاطع
17	5-1- الگوهای رخداد عدم تمکین در کارآزمایی های بالینی
18	1-5-1- تمکین همه یا هیچ
19	2-5-1- الگوی اول
21	3-5-1- الگوی دوم
22	4-5-1- تمکین جزئی
25	6-1- بیماری استئوآرتریت زانو.....
27	1-6-1- بیماریزایی استئوآرتریت
27	2-6-1- علائم شایع بیماری استئوآرتریت
28	3-6-1- علل بیماری استئوآرتریت
29	4-6-1- پیشگیری و تشخیص استئوآرتریت
29	5-6-1- درمان دارویی استئوآرتریت
30	6-6-1- سایر اقدامات درمانی

فصل دوم: مروری بر مطالعات پیشین

35	1-2- پیشینه مدل های آماری و روشهای برآورد اثرات درمانی در مطالعات گذشته
----	---

فصل سوم: مدل بندی اثرات درمانی در کارآزمایی های متقاطع

در حضور عدم تمکین

- 1-3- نمادها 52
- 2-3- فرضیات مدل 54
- 3-3- معرفی مدل گریزل استاندارد و گریزل توسعه یافته (پیشنهادی) 55
- 1-3-3- مدل با تمکین کامل بیماران 56
- 2-3-3- مدل با عدم تمکین بیماران 60
- 3-3-3- برآورد پارامترها 63
- 1-3-3-3- برآورد شرطی اثرات درمانی 63
- 2-3-3-3- برآورد حداکثر درستنمایی اثرات درمانی 65
- 4-3- روش های عددی در برآورد پارامترها به روش تابع حداکثر درستنمایی 75
- 1-4-3- روش نیوتن-رافسون 76
- 2-4-3- روش امتیاز بندی فیشر 77
- 3-4-3- واریانس برآوردگرهای حداکثر درستنمایی 78

فصل چهارم: نتایج

- 1-4- تحلیل داده های شدت بیماری استئوآرتریت زانو در حضور عدم تمکین 80
- 2-4- توصیف داده های کارآزمایی دوسوکور کنترل دار متقاطع استئوآرتریت 81
- 3-4- برآورد شرطی اثرات درمانی به شرط وضعیت عدم تمکین بیماران 86
- 4-4- نتایج شبیه سازی بر اساس مدل FCM و NCM با استفاده از روش شرطی 87
- 5-4- برآورد حداکثر درستنمایی اثرات درمانی 90

فصل پنجم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادها

- 1-5- تفسیر نتایج بر اساس برآورد شرطی اثرات درمانی 95
- 2-5- تفسیر نتایج بر اساس برآوردهای حداکثر درستنمایی 98
- 3-5- نتیجه گیری 100
- 4-5- پیشنهادها 101
- فهرست منابع و ماخذ 103
- چکیده انگلیسی 109

فهرست جداول

- جدول 1-1. نتایج حاصل از مطالعه کارآزمایی بالینی کلوفیبریت 23
- جدول 2-1. نتایج حاصل از مطالعه کارآزمایی بالینی کلوفیبریت، تحلیل ITT استاندارد مطابق با گروه های درمانی..... 24
- جدول 3-1. نتایج حاصل از مطالعه کارآزمایی بالینی کلوفیبریت، تحلیل درمان دریافت شده مطابق با گروه های درمانی 24
- جدول 1-2. رفتار پذیرش درمان تخصیص یافته به افراد 48
- جدول 3-1. پاسخ های بالقوه برحسب دوره های اول و دوم از توالی های AB و BA در یک کارآزمایی متقاطع 2x2 56
- جدول 3-2. پاسخ های بالقوه برحسب دوره های اول و دوم از توالی های AB و BA در یک کارآزمایی متقاطع 2x2 با فرض وجود عدم تمکین بیماران نسبت به درمان تخصیص داده شده 61
- جدول 4-1، توزیع میزان تمکین بیماران بر حسب دوره و درمان تخصیص یافته 81
- جدول 4-2. مشخصه های فردی بیماران ورد بررسی در دو گروه مرهم مفاصل و پلاسیبو در ابتدای مطالعه 83
- جدول 4-3. مقایسه برخی فاکتور های مخدوش کننده در مطالعه بررسی تاثیر مرهم مفاصل در کاهش علائم بیماری استئوآرتریت زانو در دو گروه درمانی "پماد مرهم مفاصل" و "پلاسیبو" 84
- جدول 4-4. نتایج خلاصه شده از متوسط شدت بیماری بعنوان متغیر پاسخ براساس دو مدل FCM و NCM 85
- جدول 4-5. برآوردهای شرطی اثر دارو و دوره در مطالعه ارزیابی اثر پماد مرهم مفاصل در کاهش علائم استئوآرتریت زانو 87
- جدول 4-6، نتایج شبیه سازی تحت سناریوهای متفاوت وضعیت عدم تمکین بیماران 90
- جدول 4-7، برآورد حداکثر درستی پارامترها، تحت مدل تعدیل یافته و استاندارد 92

فهرست شکل ها

- شکل 1-1. دیاگرام تصادفی سازی بیماران مغزی عروقی در کارآزمایی بالینی مصرف قرص ASA 6
- شکل 1-2. نمودار روند اجرای مطالعه بررسی استئوآرتریت 16
- شکل 1-3. الگوی اول عدم تمکین در کارآزمایی های بالینی 19
- شکل 1-4. درمان بیماران با سرطان سینه با روش های شیمی درمانی و رادیوتراپی 20
- شکل 1-5. الگوی دوم عدم تمکین در کارآزمایی های بالینی 22
- شکل 1-6. شمایی از بیماری استئوآرتریت زانو 25
- شکل 1-7. عارضه بالینی استئوآرتریت زانو بر اساس نتایج رادیوگرافی 26
- شکل 1-2. دیاگرام علیتی آنگریست 38

فصل اول

مقدمه و کلیات

1-1. مقدمه:

افزایش روزافزون نوآوری های دارویی در درمان بیماریهای، خصوصاً بیماریهای مزمن موجب شده است که کارآزمایی بالینی کنترل دار تصادفی¹ یکی از اصلی ترین و معتبرترین روشها برای بررسی اثرات درمانی² یک دارو در نظر گرفته شود. در آزمایشات تصادفی شده کنترل دار، استراتژی تمایل به درمان یک ابزار مرسوم و استاندارد برای تحلیل داده ها است. بر اساس فرضیات پایه ای استراتژی تمایل به درمان [2و1] همه شرکت کنندگان در مطالعه می بایست درمان تخصیص یافته³ را بطور کامل دریافت نمایند، در غیر این صورت نتایج حاصل از شیوه تمایل به درمان معتبر نخواهد بود. همانطور که می دانید در عمل یکی از مشکلات عمده در کارآزمایی های بالینی (خصوصاً مطالعات انسانی) تمکین نکردن⁴ شرکت کنندگان نسبت به دریافت درمان تخصیص یافته می باشد. این مشکل در مطالعاتی که مداخله بصورت دارویی می باشد بیشتر به چشم می خورد [3و4]. وقتی در یک کارآزمایی بالینی از سوی شرکت کنندگان عدم تمکین رخ می دهد، شاخص ها و استنباط های آماری که بر مبنای داده های کامل وجود دارند در تحلیل داده های ناقص کارایی نخواهند داشت [5و6].

در یک بررسی جامع و گسترده توسط محققان این پژوهش در خصوص برآورد اثرات درمانی در حضور عدم تمکین بیماران مشخص گردید که اکثر چنین مطالعاتی بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی موازی متمرکز شده اند [7-21]. در عمل از کارآزمایی های بالینی متقاطع نیز در بررسی اثرات درمانی خصوصاً وقتی درمان بصورت دارویی است به وفور استفاده می شود و در چنین مطالعاتی همچون

¹ - Randomized-controlled clinical trials

² - Treatment effects

³ - Assigned

⁴ - Non-compliance

مطالعات کارآزمایی موازی، امکان رخ دادن عدم تمکین شرکت کنندگان همواره وجود دارد. در این پژوهش سعی شده است که اثرات درمانی در یک کارآزمایی متقاطع در حضور عدم تمکین بیماران تصحیح گردد.

1-2. پیش زمینه نظری

تصادفی کردن¹، پایه و اساس آزمایشات علمی است. خصوصاً وقتی که انسانها به عنوان واحد آزمایشی مد نظر باشند. تئوری استنباط بر پایه تصادفی کردن، منسوب به فیشر² [22] و نیمن³ [23] بوده و توسط رابین⁴ [24] مورد بررسی بیشتر قرار گرفت. کارآزمایی بالینی تصادفی شده⁵ یک روش استاندارد و معتبر برای بررسی اثرات علیتی و درمانی یک دارو و یا سایر مداخلات پزشکی است [25]. همانطوری که قبلاً گفته شد، در آزمایشات تصادفی شده لازم است که همه شرکت کنندگان درمان تخصیص یافته را بطور کامل تا پایان مطالعه دریافت کنند [23]. ولی در عمل چنین اتفاقی رخ نخواهد داد و معمولاً در آزمایشات کنترل دار تصادفی شده با گروه های انسانی، عدم تمکین از سوی شرکت کنندگان رخ خواهد داد [1، 23-26]. شیوه استاندارد و متداول برای تحلیل آزمایشات تصادفی کنترل دار، تحلیل تمایل به درمان⁶ است که در واقع تفاوت بین میانگین پیامدها را در گروه های آزمایشی نشان می دهد [1، 7 و 23-27]. تحلیل تمایل به درمان وقتی عدم تمکین وجود داشته باشد برآوردهای نامعتبری از اثرات علیتی⁷ یا اثرات درمانی⁸ ارائه می کند که در نهایت ممکن است منجر به کم شدن توان آزمون گردد [8، 9، 11، 28-31].

1 - Randomization

2 - Fisher

3 - Nyman

4 - Rubin

5 - Randomized Clinical Trials

6 - Intention-to-treat (ITT)

7 - Causal effects

8 - Treatment effects

اولین هدف در کارآزمایی بالینی این است که بتوان گروهها را قابل مقایسه کرد تا از اثرات خطا و اشتباه بدور باشیم و نتایج بر پایه نمونه های گرفته شده استوار¹ باشند. تحلیل تمایل به درمان یک استراتژی است که پیامد² را در گروههای تصادفی شده مورد مقایسه قرار می دهد، بدون توجه به این که افراد تحت بررسی واقعا چه درمانی را دریافت کرده اند. به عبارت دیگر می توان گفت که در این استراتژی علیرغم انحرافات از پروتکل، مانند عدم تمکین شرکت کنندگان و یا خروج آنان از مطالعه³، تحلیل بر اساس درمان تخصیص یافته به گروهها انجام می گیرد. اهداف تخصیص تصادفی در کارآزمایی بالینی، مطمئن ساختن محققان در این خصوص می باشد که عوامل خطر⁴ شرکت کنندگان که ممکن است بر روی پیامد اثر گذارد، میان گروههای انتخاب شده، یکسان باشد. هری تییر⁵ و همکاران [28] در مورد تحلیل تمایل به درمان مطالب زیر را خاطر نشان کرده اند:

الف) مزایا⁶:

الف-1) نگهداشتن توازن بین عوامل خطر در تخصیص تصادفی اصلی درمان.

الف-2) تحلیل تمایل به درمان، یک برآورد ناریب از اثر درمان را نتیجه می دهد.

الف-3) پذیرفتن عدم تمکین و انحرافات از پروتکل⁷، بعنوان بازتابی از یک وضعیت واقعی کلینیکی.

ب) محدودیتها⁸:

ب-1) برآورد اثر درمان وقتی عدم تمکین وجود دارد عموما محتاطانه⁹ است.

ب-2) رهیافت تمایل به درمان در آزمایشات equivalence (که سعی می شود ثابت کنیم اثر دو

درمان از یک مقدار مشخص، تفاوت بیشتری ندارند) مناسب تر است تا در کارآزمایی های بالینی

(RCT).

1 - Robust

2 - Out come

3 - With-drawal

4 - Risk factors

5 - Heritier

6 - Advantages

7 - protocol deviations

8 - Limitations

9 - Conservative

ب-3) وقتی نسبت زیادی از شرکت کنندگان درمان تخصیص داده شده را دریافت نمی کنند و یا درمان گروه مقابل را دریافت می کنند، تفسیر نتایج بسیار مشکل خواهد بود.

ج) ملزومات¹ تحلیل تمایل به درمان:

ج-1) تمکین کامل² نسبت به درمان تصادفی شده وجود داشته باشد،

ج-2) نبود پاسخ های گم شده،

ج-3) پیگیری کردن همه شرکت کنندگان در مطالعه.

همانطور که گفته شد در کارآزمایی های بالینی، تضمینی برای تمکین و تبعیت کامل افراد از درمانهای تخصیص یافته به آنان وجود ندارد. و در حقیقت وقتی که عدم تمکین در بین شرکت کنندگان وجود دارد، بر اساس فرض صفر³، توزیع پیامد و عوامل مخدوش کننده⁴ در گروه های درمانی یکسان نخواهد بود [8]. هری تییر و همکاران [28] دو شیوه تحلیلی را وقتی که ملزومات تحلیل ITT برقرار نیست معرفی کرده و نسبت به معایب هر کدام بحث کرده اند. این دو روش عبارتند از:

1-2-1. رویکرد تحلیل Per-Protocol:

تحلیل بر اساس اطلاعات افرادی است که در ابتدای مطالعه به گروههای درمانی تخصیص داده می شوند. به عبارت دیگر در این جا توجه بر روی تنها بیمارانی است که از پروتکل طرح پیروی کامل کرده اند، و فقط چنین افرادی در تحلیل در نظر گرفته خواهند شد. این تحلیل موجب حذف اثر untreated می شود. معایب رهیافت perportocol را می توان بصورت زیر دسته بندی کرد [32]:

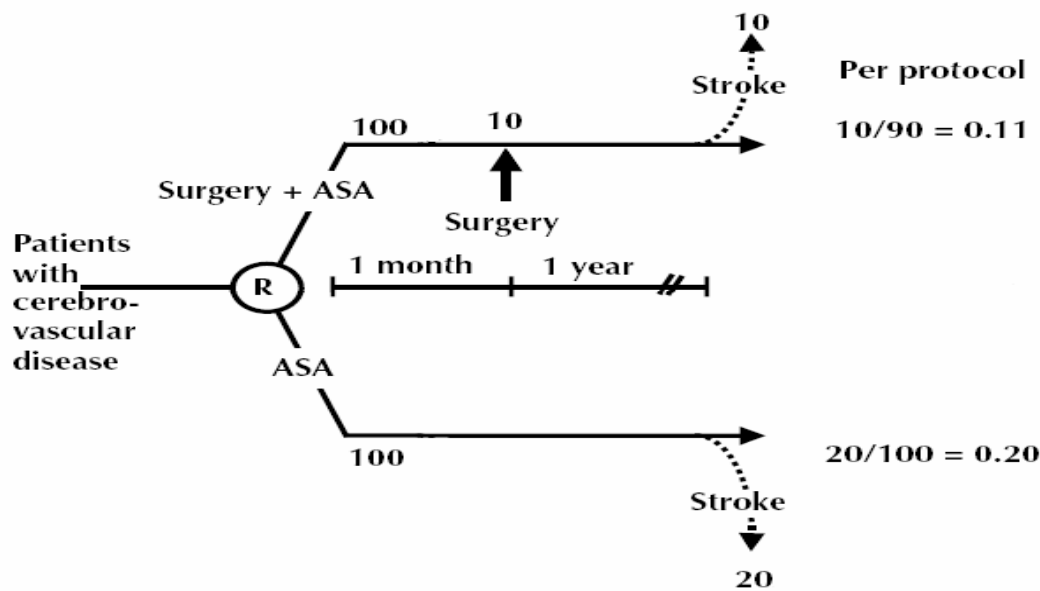
ب-1) حجم نمونه کاهش یافته و از توان آزمون کاسته خواهد شد.

¹ - Requirments
² - Full compliance
³ - Null hypothesis
⁴ - Confounders

ب-2) در تحلیل تمایل به درمان تعداد افراد در گروهها برابر¹ بوده در حالی که در تحلیل Per-Protocol تعداد افراد در گروهها برابر نمی باشد.

ب-3) از آنجا که در تحلیل آزمایشات کارآزمایی بالینی آزمونهای آماری بر اساس تصادفی بودن افراد اعتبار دارد، لذا در تحلیل Per-Protocol بدلیل مخدوش شدن فرض تصادفی سازی آزمونهای آماری اعتبار نخواهند داشت.

به عنوان مثال فرض کنید که 200 فرد مبتلا به یک بیماری مغزی عروق به طور کاملا تصادفی به دو گروه درمانی: الف) مصرف قرص ASA و ب) جراحی به همراه مصرف قرص ASA تقسیم شده باشند (به شکل 1-1 توجه کنید). در گروه درمانی دوم (جراحی+قرص ASA) بیماران پس از یکماه دریافت قرص ASA می بایست تحت درمان جراحی عروق قرار گرفته و مانند بیماران گروه اول (ASA) تا یکسال مجددا قرص ASA دریافت نمایند. در انتهای مطالعه نیز میزان رخداد سکته مغزی در هر یک از گروه ها مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.



شکل 1-1. دیاگرام تصادفی سازی بیماران مغزی عروقی در کارآزمایی بالینی مصرف قرص ASA

¹ - Balance

همانطور که در شکل (1-1) نشان داده شده است، همه 100 بیماری که به گروه درمانی ASA اختصاص داده شده اند، تا انتهای مطالعه نسبت به درمان خود تمکین کامل داشته اند. ولی از بین 100 بیماری که به گروه درمانی دوم (یعنی جراحی+قرص ASA) اختصاص داده شده اند، 10 نفر نسبت به درمان خود تمکین کامل نداشته است. بطوری که 10 نفر از بیماران که می بایست پس از یک ماه مصرف قرص ASA، عمل جراحی بر روی عروق آنان انجام می گرفت، از انجام عمل جراحی سرباز زده و تا انتهای مطالعه به مصرف قرص ASA بسنده کرده اند. به عبارت دیگر تنها 90 بیمار از این گروه درمانی نسبت به درمان اختصاص داده شده بر اساس پروتکل تمکین کامل داشته اند. با فرض این که در انتهای مطالعه 20 نفر از بیماران گروه درمانی اول (ASA) و 10 نفر از بیماران گروه درمانی دوم (جراحی + ASA) دچار سکته مغزی شده (پیامد مورد نظر) شده باشند، رهیافت per-protocol میزان سکته مغزی را در هر دو گروه اول و دوم به ترتیب برابر با 0/2 و 0/11 نشان می دهد (شکل 1-1).

2-2-1. رویکرد تحلیل Treatment-received:

تحلیل بر اساس اطلاعات افرادی است که درمان را دریافت کرده اند بدون توجه به درمان اختصاص یافته به ایشان. در این شیوه برخی از بیماران که از درمان تبعیت نکرده اند¹، از مطالعه خارج می شوند² و همین امر موجب بروز اریبی خواهد شد. معایب رویکرد as-treated را می توان بصورت زیر دسته بندی کرد [32]:

الف-1) نتایج حاصل از آنالیز بر پایه افرادی که درمان را واقعا دریافت کرده اند ممکن است دچار اریبی انتخاب، به خاطر وضعیت تمکین و عدم تمکین گردد، که ممکن است یک عامل مرتبط با پیامد باشد. بنابراین از نظر ژقوبر اولین هدف در کارآزمایی بالینی این است که بتوان گروهها را قابل مقایسه کرد تا از اثرات خطا و اشتباه بدور باشیم و نتایج بر پایه نمونه های گرفته شده استوار باشند.

الف-2) از آنجا که در این حالت فرض تصادفی شدن از بین می رود، تفسیر نتایج مشکل خواهد بود.

¹ - Untreated

² - Exclude

به عنوان مثال بیماران مغزی عروقی شکل (1-1) را در نظر بگیرید. بر پایه رهیافت Treatment-received یا as-treated می بایست آندسته از بیمارانی را که در گروه دوم از انجام عمل جراحی سر باز زده و تا انتهای مطالعه تنها به مصرف قرص ASA بسنده کرده اند، بعنوان بیمارانی در نظر گرفت که به گروه درمانی اول (مصرف قرص ASA) تخصیص داده شده اند که در این صورت چنین می توان پنداشت که 110 نفر از بیماران مورد بررسی به درمان اول (مصرف قرص ASA) و 90 نفر از آنان به درمان دوم (جراحی+ASA) تخصیص داده شده اند. در این حالت به وضوح مشاهده می شود که فرض تصادفی سازی در کارآزمای های بالینی مخدوش شده و نتایج نامعتبر خواهند بود.

هر یک از تحلیل های فوق موجب اریبی در نتایج شده و لذا متناسب با هر یک از آنها ممکن است اریبی در برآورد حجم نمونه، توان آزمون، از بین رفتن فرض تخصیص تصادفی درمان به افراد و اریبی اثر درمانی¹ رخ دهد. با پذیرفتن این فرض که عدم تمکین، که یک نوع انحرافات از پروتکل است، صورت گرفته است و در عمل واقعا رخ می دهد، ممکن رهیافت تمایل به درمان معمول حساسیت لازم را نداشته و می بایست به مدل های آماری اثر عدم تمکین را حذف کرد [28]. به بیان دیگر می توان گفت که برآورد اثر یک درمان بر پایه تحلیل تمایل به درمان وقتی یک برآورد معتبر² از درمان دریافت شده می باشد که پذیرش درمان در گروههای تصادفی انتخاب شده، 100% باشد [29]. از سوی دیگر خطرات پنهان اریبی در تحلیل های "as-treated" یا "Per-protocol" توسط لی و همکاران [7] بطور مبسوط شرح داده شده است. لی و همکاران [7] عقیده دارند که استنباط بر روی مشاهدات بر اساس تحلیل تمایل به درمان در حضور عدم تمکین افراد از درمان اختصاص داده شده به آنها، ممکن است منجر به درک و بینش اشتباهی گردد. به همین دلیل ممکن است که محققان توجه خود را بر روی مقایسات بر پایه دریافت واقعی درمان متمرکز کنند که ممکن است نسبت به درمان تخصیص داده شده ارجح تر باشد. مشکلات و خطرات پنهانی که در مورد بکار بردن شیوه های as-treated و per-protocol وجود دارد از نظر لی و همکاران عبارتند از [7]:

¹ - Treatment effects

² - Valid